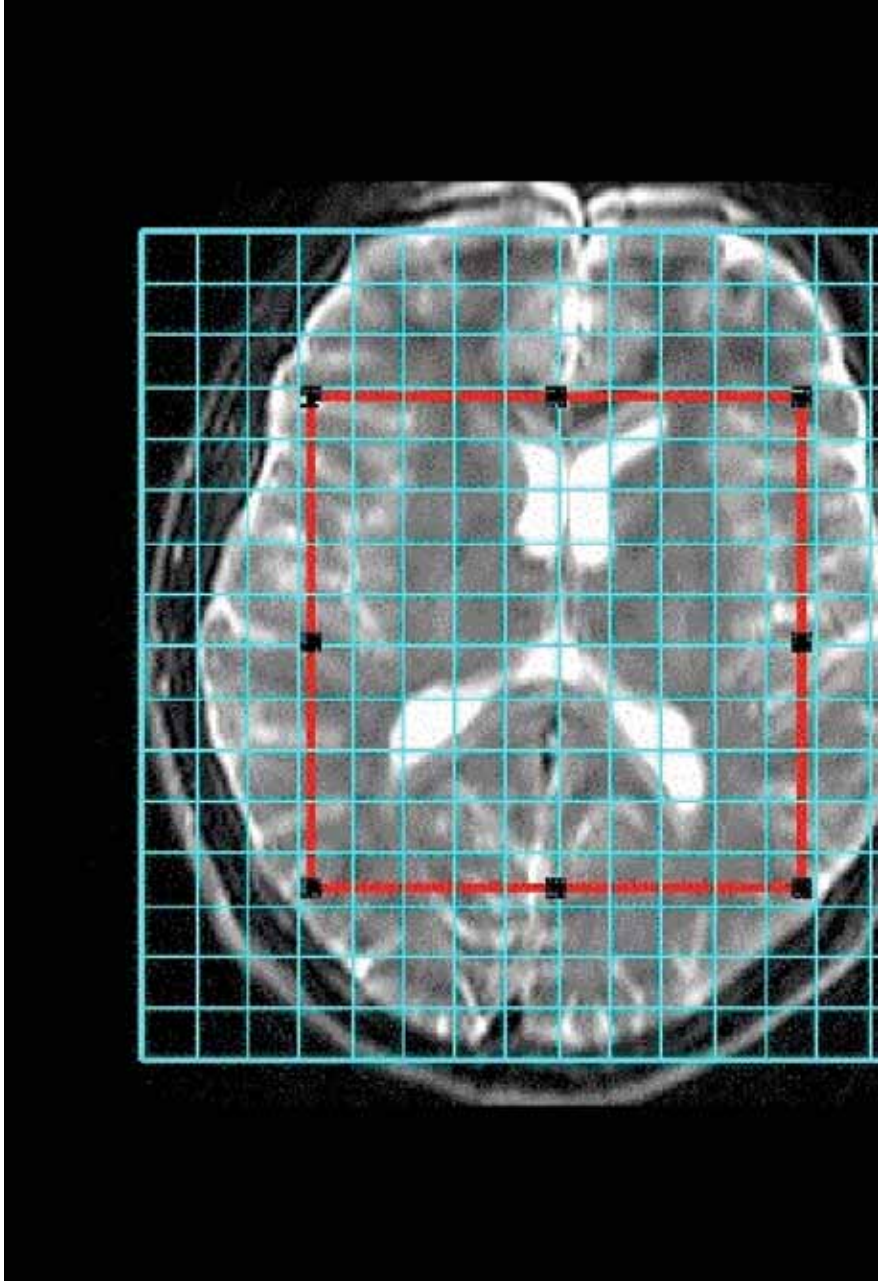
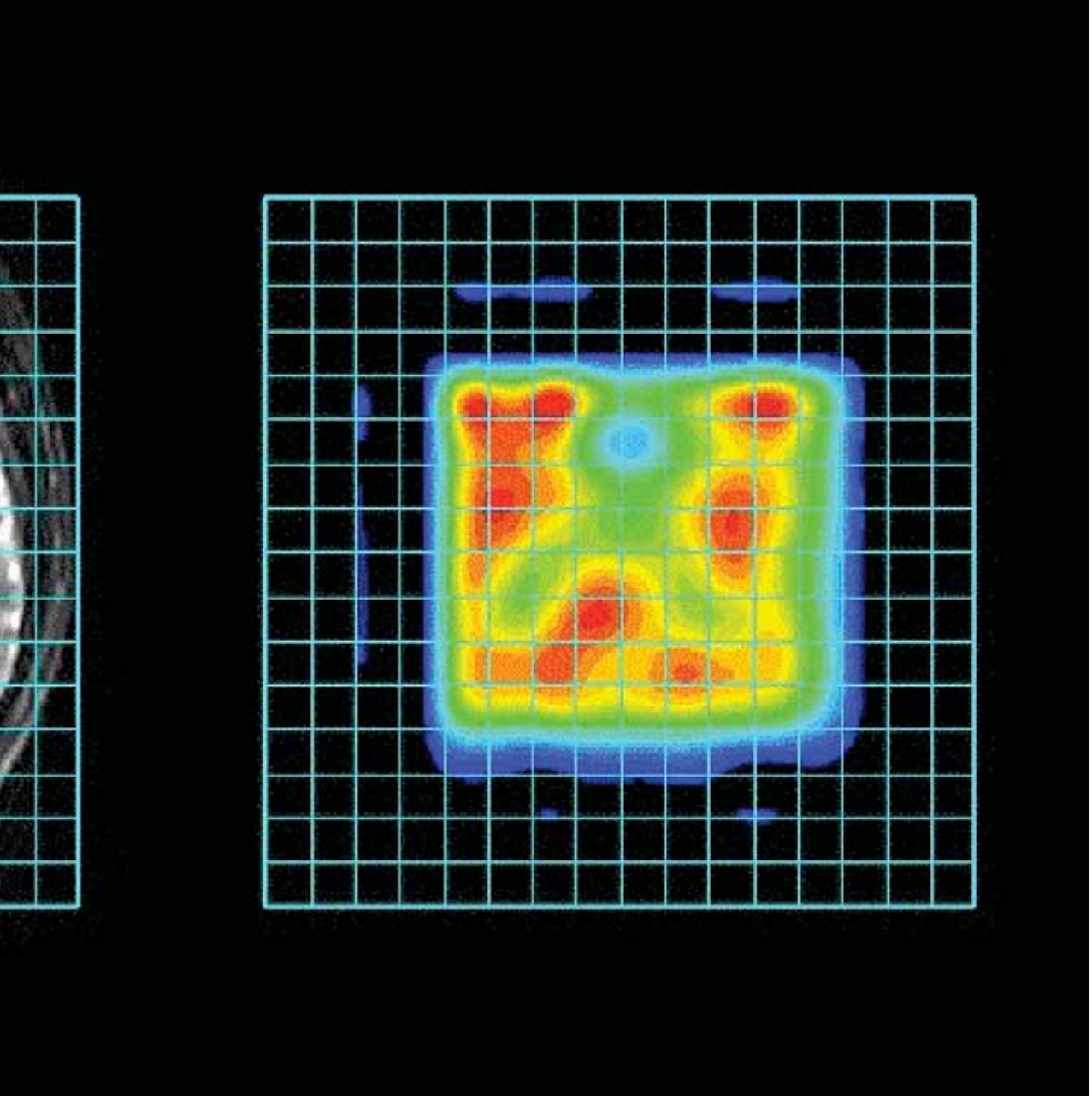
Magnetische Resonantie is een niet-invasieve techniek die veelvuldig wordt gebruikt om ruimtelijke beelden te maken van levende organismen.
De techniek kan eveneens toegepast worden om chemische informatie te verwerven over een orgaan, zoals bv. de hersenen.
Hersentumoren, multipel sclerose, epilepsie en Alzheimer zijn ziekten waarbij MR de pathologie kan bevestigen, inzicht geeft in de onderliggende biochemische processen en het effect van medicatie kan opvolgen.
Dit artikel legt uit hoe MR-signaalverwerking en -patroonherkenning een belangrijke rol spelen bij de bepaling van de medische diagnose.

Leentje Vanhamme, Andy Devos,
Paul Van Hecke en Sabine Van Huffel



Van spectroscopisch signaal tot

Magnetische Resonantie (MR) is een spectroscopische techniek die een precieze bepaling mogelijk maakt van het vochtgehalte van al onze organen en weefsels. Zodoende worden details zichtbaar die niet op te sporen zijn via andere medische beeldvormingstechnieken. Hierbij doet men beroep op een eigenschap uit de fysica, Nucleaire Magnetische Resonantie of NMR, die in 1946 werd ontdekt door twee Amerikaanse fysici, Felix Bloch en Edward Mills Purcell. Deze vondst leverde hen in 1952 de Nobelprijs fysica op. Twee decennia later werkten de Amerikaan Paul Lauterbur en de Brit Peter Mansfield een systeem uit om met behulp van NMR, beelden te verkrijgen van de binnenzijde van het menselijk lichaam. Voor dit werk werden Lauterbur en Mansfield in 2003 bekroond met een Nobelprijs voor geneeskunde.
De opkomst van MR in de medische beeldvorming ("MR Imaging" of MRI) in het begin van de jaren 1980 heeft een enorme vooruitgang teweeggebracht in de niet-invasieve diagnostische hulpmiddelen. Omwille van de negatieve bijklank die aan de term "nucleair" kleefde in de jaren 1970, kreeg de techniek de naam MRI mee, en niet NMRI.
Door MRI te koppelen aan de MR-spectroscopie (MRS) kunnen belangrijke weefsels zoals organen of tumoren biochemisch benaderd worden. Inderdaad, uitgaande van MRS-metingen kan men de concentratie van chemische moleculen - metabolieten genaamd - in beeld brengen. Deze spectroscopische informatie is van potentieel klinisch belang bij kankerdiagnose voor herkenning van tumoren die morfologisch niet te onderscheiden zijn. In dit artikel illustreren we dit a.d.h.v. prostaatkanker, waar de verhouding van 2 metabolietconcentraties toelaat om kankerhaarden te detecteren. Meer gevorderde technieken



Figuur 1:
Conventionele beeldvorming met Magnetische Resonantie laat toe een spectroscopisch beeld te vormen van een gedeelte van de hersenen. De linker foto toont een anatomisch MR-beeld (water) met afmetingen 256 x 256, de rechter een MRS-metabolietbeeld (NAA) van 16 x 16.

t klinische diagnose

kunnen leiden tot de ontwikkeling van intelligentere diagnosesystemen. Deze systemen weten uit de overvloedige aanwezige informatie (bv. morfologische en spectroscopische kennis, relevante patiëntinformatie als leeftijd en erfelijkheidsfactoren) de juiste kenmerken te extraheren om weefsels automatisch te typeren. Ze zijn een belangrijke stap vooruit in de objectivering en automatisering van de medische diagnose.

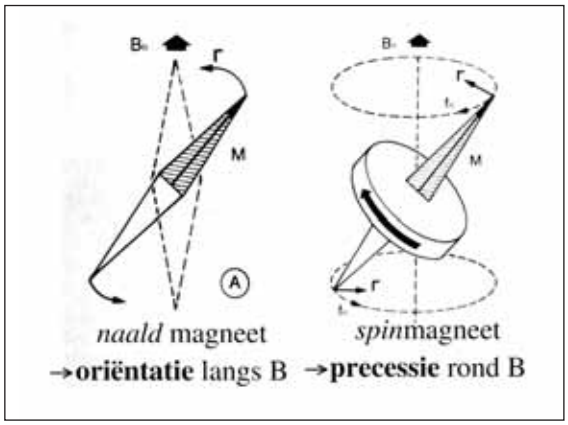
MR-beeldvorming en spectroscopie

In dit hoofdstuk beschrijven we de ontwikkeling van NMR via MR-spectroscopie tot MR-beeldvorming, dat een revolutie binnen de biomedische beeldvorming teweegbracht.

NMR en de “spin” van atoomkernen

De kern van sommige atomen bezit een zogenaamde “spin”, te vergelijken met een rotatie van de kern om eigen as, zoals een tol. Dit geeft aanleiding tot een magnetisch moment als gevolg van de elektrische ladingen van de kern. Anders gezegd, de kernen met een spin gedragen zich als kleine magneetjes, die in een statisch magneetveld zich oriënteren volgens de richting van het magneetveld - vergelijkbaar met de kompasnaald in het aardmagneetveld. Ze voeren hierbij een “precessiebeweging” uit om de richting van het veld, met een hoekfrequentie evenredig met de grootte van het magnetisch veld B (*figuur 2*).
Deze frequentie ligt typisch in het bereik 10-900 MHz, d.i. in de radio- en TV-banden van het elektromagnetisch spectrum. De collectieve precessiebeweging van de kernspin-magneetjes van een weefsel geplaatst in een magneetveld,

kan verstoord worden door een korte radiofrequente (RF) puls van elektromagnetische energie op deze "eigen" frequentie van het spinsysteem. Als gevolg hiervan kantelen de spins weg van hun evenwichtsoriëntatie (*figuur 3*). Onmiddellijk na deze korte puls "relaxeren" de spins terug naar hun oorspronkelijke richting volgens het magneetveld. Daarbij stralen ze de elektromagnetsche energie uit die ze gedurende de puls geabsorbeerd hebben, in een tijdspanne



Figuur 2: Een kompasnaald richt zich volgens het aardmagneetveld, terwijl een kernspinmagneet een precessiebeweging uitvoert om de richting van het magnetische veld van de scanner.

of "relaxatietijd" van typisch 1ms-1s. Deze exponentieel afnemende elektromagnetische golf op de precessiefrequentie induceert in dezelfde spoel (zeg, antenne) die gebruikt werd om de radiofrequentiepuls uit te stralen, het NMR-signaal met informatie over het onderzochte weefsel.

MR-spectroscopie dankzij kernscheiding

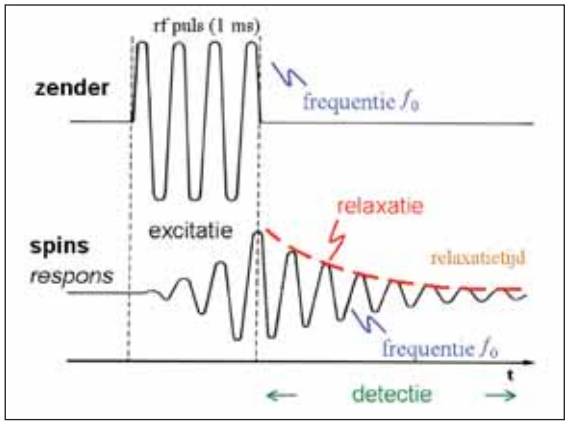
Een bijkomende eigenschap van NMR is dat - in een gegeven veld B - de precessiefrequentie verschillend is voor elke kern. MRS is dus een spectroscopische techniek die toelaat de verschillende kernen spectraal te scheiden. Maar de techniek is veel fijner en laat spectroscopische resolutie toe binnen een kern omdat de frequentie van de kernspin afhankelijk is van de chemische omgeving. De responsiefrequentie van de waterstofkernen (protonen genoemd) van een CH_2-groep verschilt van dat van een CH_3-groep van dezelfde molecule. De frequenties van CH_2- en CH_3-groepen van verschillende moleculen verschillen verder ook van mekaar. Hierdoor kan het waterstof (of fosfor, enz.) -signaal van verschillende moleculen spectroscopisch geresolveerd worden.

De rijkdom aan informatie in het MRS-signaal, verkregen op niet-destructieve wijze, verklaart de doorslaggevende rol van NMR in het ontrafelen van moleculaire structuren in chemie en biowetenschappen.

Naar MR-beeldvorming

De hoge concentratie van de waterstofkernspins in levende wezens, onder de vorm van water en vet, maakte sinds lang de techniek aanlokkelijk voor biomedisch onderzoek op de mens. Wat er ontbrak om NMR-beelden te maken van de distributie van watermoleculen in het lichaam was de identificatie van de "ruimtelijke" herkomst van de verschillende spins in het signaal. Tot dan toe was dit een globale responsie van alle spins binnen het bereik van de spoel. Pas in 1973 kwam Lauterbur op het idee een zwak magnetisch veld, dat lineair als functie van de afstand varieert, te superponeren op het statisch magneetveld van de MR-scanner (bv. van laag naar hoog veld langs de lange as van de magneet). Hierdoor wordt in elk punt binnen de magneet de waarde van het magnetisch veld verschillend, en dus ook de precessiefrequentie.

In het responsiesignaal is de frequentie van elke spin dus verschillend en kenmerkend voor zijn positie in de magneet. Hierdoor wordt een ruimtelijke reconstructie van de spindistributie mogelijk. Dit concept leidde tot de eerste MR-scanners en tot een ware revolutie in de radiologische beeldvorming. Deze techniek biedt immers uitstekende weefselcontrasten en de mogelijkheid om beelden te maken volgens willekeurige richtingen, zonder de patiënt te

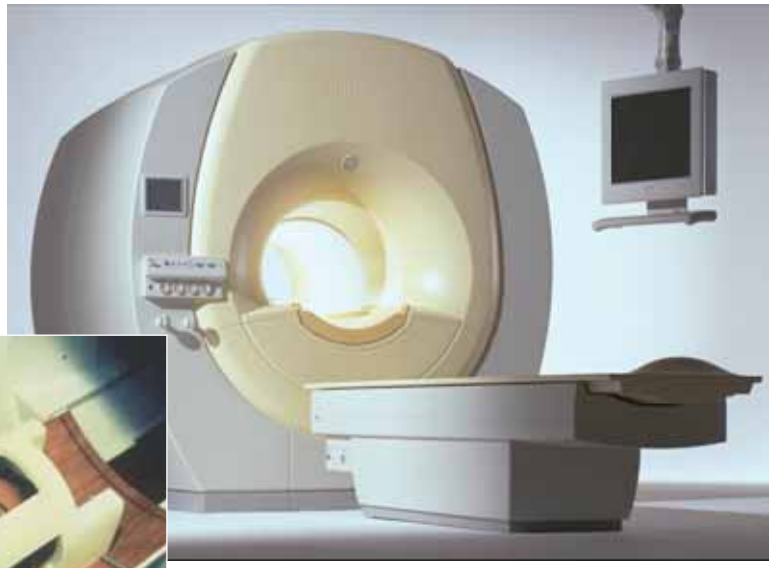


Figuur 3: Een korte RF puls (typisch 1 ms) op de precessiefrequentie van de spins, verstoort het spinsysteem. De door de spins geabsorbeerde energie wordt onmiddellijk terug uitgestraald als een e.m. golf op dezelfde frequentie (relaxatie). Het gedetecteerde signaal bevat alle relevante informatie over het spinsysteem en zijn omgeving. Het wordt verwerkt tot een beeld of spectroscopisch signaal.

Terminologie

- **Metaboliet** : molecule die in staat voor de stofwisseling in een levend wezen
- **Morfologie** : studie over de vorm en structuur van levende wezens
- **MR**: Magnetische Resonantie
- **MRI**: MR Imaging of beeldvorming
- **MRS**: MR-spectroscopie
- **Multi-voxel MRS**: MR-acquisitie van de spectroscopie signalen van een tweedimensionaal rooster van voxels in een zelfde vlak.
- **Niet-invasief**: zonder de huid van een intact organisme binnen te dringen
- **Nosologisch beeld**: MR-beeld ddat per voxel de diagnose aangeeft via een kleurcode
- **Pathologie**: de studie over de ziektes en de oorzakelijke aspecten ervan
- **Proton MR-spectroscopie**: MR-spectroscopie waarbij moleculen worden gedetecteerd die protonen bevatten.
- **Single-voxel MRS**: MR-acquisitie van het spectroscopie signaal van één enkele voxel.
- **Voxel**: volume-element

verplaatsen. En dat alles zonder stralingsgevaar gezien de lage energie van de radiofrequentiegolven, in tegenstelling tot röntgentechnieken (*figuur 4*).



Figuur 4 : Klinische MR scanner (1.5T). Voor een MR hersenonderzoek wordt rond het hoofd van de patiënt een "hoofdspoel" geplaatst voor de excitatie en detectie van de spins. De tafel, met patiënt en spoel, wordt in de tunnel van de scanner geschoven.

Gelokaliseerde spectroscopie

Het concept van de ruimtelijke lokalisatie opende tevens de weg voor "gelokaliseerde spectroscopie" in biomedische toepassingen. Enerzijds is er "single-voxel" -spectroscopie (*figuur 5*) waarbij een signaal wordt opgemeten afkomstig van een welbepaalde ruimtelijke locatie. Anderzijds kunnen "multi-voxel" -meettechnieken signalen gelijktijdig opmeten die afkomstig zijn van een tweedimensionale doorsnede doorheen een regio. Dit noemt men MRS-beeldvorming of MRSI (*figuur 1 – blikvanger vooraan*).

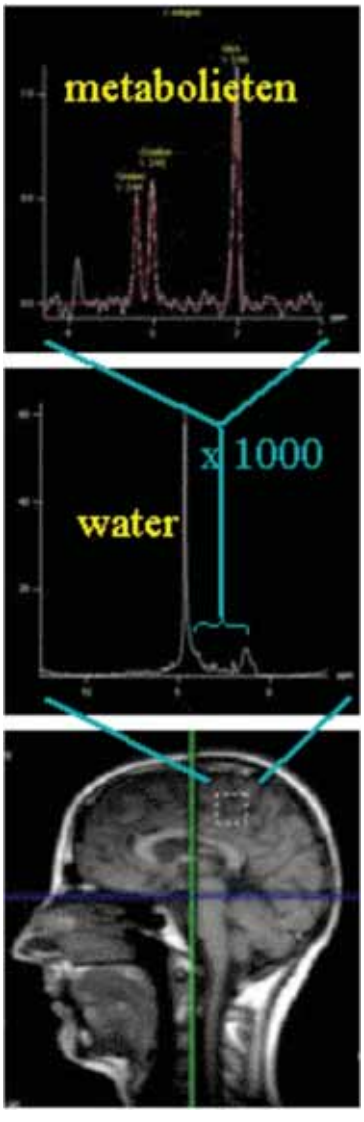


Het opgemeten signaal bevat dus informatie over een rooster van voxels. In elk van die voxels kan men door toepassing van signaalverwerkingstechnieken de concentratie van biochemisch relevante moleculen, zoals bv. creatine, bepalen. Bovendien kan men die concentratieverdeling over de geselecteerde regio weergeven, dit in tegenstelling tot de distributie van water zoals bij MRI het geval is.

Het grote nadeel van spectroscopie op een andere molecule dan water is de zeer lage concentratie (typisch 10 millimolair of minder, vergeleken met ongeveer 70 molair voor weefselwater, d.i. een factor 103 à 104 kleiner)! Dit impliceert het nemen van grotere voxels (meer spins) dan in klassieke beeldvorming, ten koste van de ruimtelijke resolutie. Het impliceert ook langere meettijden voor het accumuleren van hetzelfde signaal, en dit ten koste van de temporele resolutie. Een conventioneel MR-beeld wordt opgenomen in enkele minuten, met een resolutie van 0,5mm, terwijl een spectroscopisch beeld een vijftiental minuten vergt voor een resolutie van 0,5cm.

Protonspectroscopie

De grootste ontwikkeling in MRS is op het gebied van protonspectroscopie, die standaard uitvoerbaar is op de voor beeldvorming gebruikte klinische MR-scanners. Een proton is de meest gevoelige kern en is ook aanwezig in de meeste moleculen. Het grote nadeel is het tienduizend maal groter watersignaal dat voor spectroscopie een hinder is, vermits het alle zwakke maar biochemisch relevante signalen volledig overschaduwt. Een tweede nadeel dat het vorige nog versterkt is het zeer nauw frequentiegebied waarin alle protonsignalen terug te vinden zijn. De spectrale resolutie is meestal onvoldoende om alle pieken te op te vangen, waardoor gevorderde signaalverwerkingstechnieken nodig zijn om de overlappende componenten uit het spectrum te extraheren.



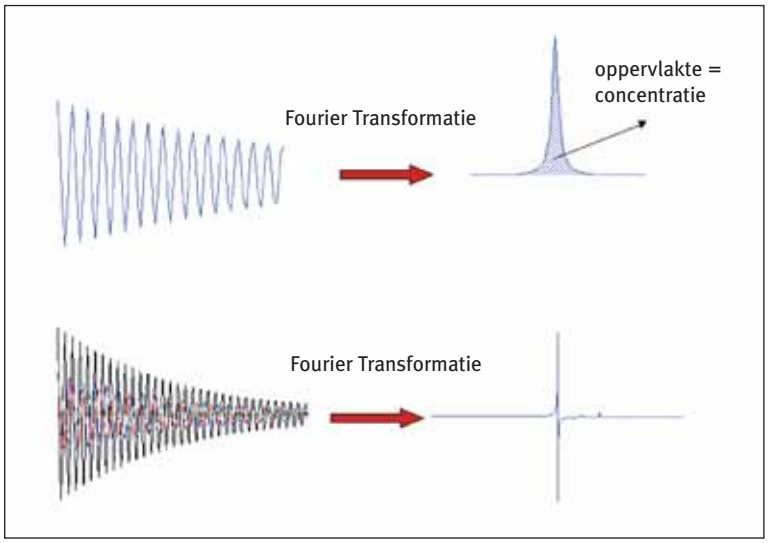
Modellering van het MRS-signaal

Bij metingen van levend weefsel wekt elk aanwezig metaboliet een responsie op die kan gemodelleerd worden als een exponentieel in de tijd gedempte sinusoïde. Na toepassing van de wiskundige Fouriertransformatie geeft dit aanleiding tot een "piek" in het frequentiedomein (*figuur 6*). De frequentie van deze piek typeert de identiteit van de molecule en de demping kenmerkt zijn mobiliteit. Bovendien is de oppervlakte onder de piek rechtstreeks evenredig met de concentratie van de molecule.

Het oorspronkelijk probleem, m.n. het bepalen van de concentraties van chemi-

Figuur 5: Singel-voxel spectroscopie. Ruimtelijke lokalisatietechnieken laten toe een klein volume in de hersenen te selecteren (onderpaneel) en hiervan een MR-spectroscopische analyse te maken, zoals van de waterstofkernspins. De chemisch relevante spectrale pieken (bovenpaneel) zijn gelegen in het smalle (blauwe) venster (middenpaneel) tussen de grote waterpiek (links) en de kleine vetpiek (rechts).

sche stoffen in het menselijk lichaam, heeft zich via het model vertaald in een typisch wiskundig ingenieursprobleem, namelijk het schatten van de parameters van het model.
Het algoritme AMARES [1] werd binnen onze onderzoeksgroep ontwikkeld en is een "state-of-the-art" methode om de parameters van een MRS-signaal nauwkeurig te bepalen. Het succes ervan is grotendeels te wijten aan het feit dat we deze methode implementeerden in een eenvoudige grafische user interface MRUI [2], ontwikkeld in een Europees netwerk. Daardoor zijn geavanceerde technieken toegankelijk voor de clinicus.



Figuur 6: Links boven, één gedempte sinusoïde in het tijdsdomein. Na Fourier Transformatie geeft dit een piek in het frequentiedomein waarvan de oppervlakte een maat is voor de concentratie (rechts boven). Links onder, een superpositie van 5 gedempte sinusoïden in het tijdsdomein. Na Fourier Transformatie geeft dit 5 pieken in het frequentiedomein. Dit voorbeeld is afgeleid van een proton MRS-signaal afkomstig uit de hersenen. De grote piek is afkomstig van water.

Diagnose van prostaatkanker

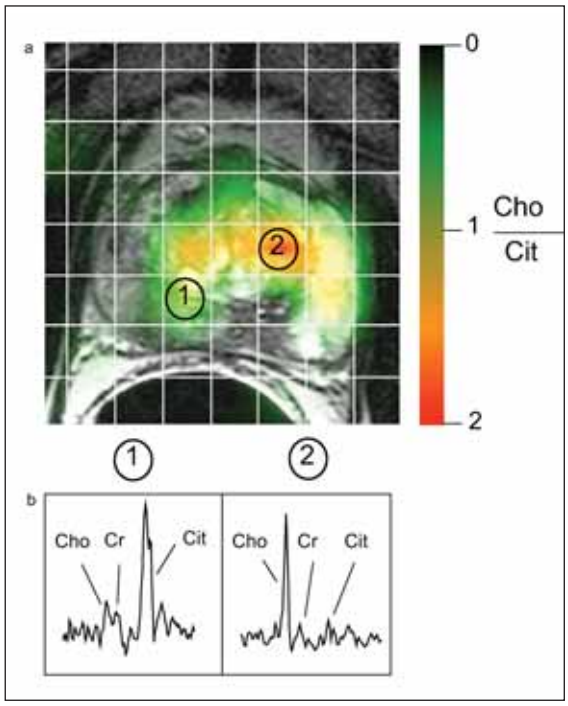
Deze parameterbepaling is voor vele biomedische toepassingen nuttig, bijvoorbeeld voor de diagnose van prostaatkanker. In de prostaat wordt tumorweefsel gekenmerkt door een stijging in concentratie van choline en een daling in concentratie van citraat (*figuur 7*). Door nu een drempelwaarde te bepalen voor de verhouding van deze 2 metabolietconcentraties en alle voxels met een waarde hoger dan de drempelwaarde een bepaalde kleur te geven, kan kankerweefsel herkend worden op basis van één kenmerk.

Patroonherkenning

Een meer verfijnde diagnose en de herkenning van andere tumoren vergt meer gevorderde technieken die meerdere kenmerken extraheren. Als illustratie hiervan beschouwen we de diagnose van hersentumoren.

Diagnose van hersentumoren

Hersentumoren komen voor bij elke leeftijdsgroep, maar zijn het meest frequent bij kinderen van 3 tot 12 jaar en volwassenen van 40 tot 70 jaar. Teneinde de prognose te verlengen en de levenskwaliteit te verbeteren is het van het allergrootste belang de tumor in een vroeg stadium te detecteren en een zo nauwkeurig mogelijke diagnose te stellen. De prognose is in grote mate afhankelijk van de stadiëringsgraad - of graad van kwaadaardigheid - van de tumor. Zo bedraagt de mediane prognose voor een glioma van graad I of II 7 à 10 jaar, terwijl bij een glioma van graad IV dit minder dan één jaar is.
In de klinische praktijk wordt een diagnose van een hersentumor opgesteld aan de hand van een biopsie, dit is het operatief wegnemen van een klein stukje weefsel voor

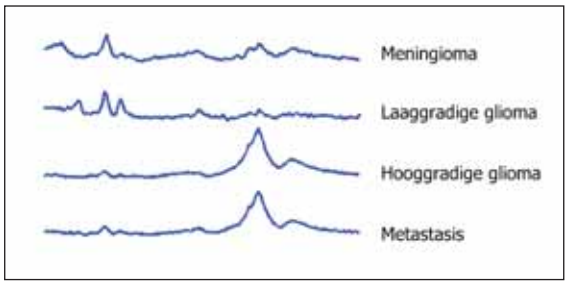


Figuur 7: MRSI en MRI van de prostaat met herkenning van de tumor. De concentratieverhouding van choline/citraat onderscheidt kankerweefsel van gezond weefsel. Men kan de volgende pieken onderscheiden: choline (Cho), creatine (Cr), citraat (Cit).

microscopisch onderzoek. Aangezien dit een invasief onderzoek is, brengt het risico's op hersenbeschadiging of zelfs overlijden met zich mee. De patiënt zou er veel baat bij hebben indien men de invasieve biopsie zou kunnen bijstaan of vermijden door het gebruik van niet-invasieve technieken zoals MRS en MRSI. De analyse van spectroscopische data vergt echter expertise die in lokale ziekenhuizen veelal ontbreekt.

Computer assisteert bij diagnose

Dit motiveert onderzoekers om methodes te ontwikkelen om automatisch een diagnose van hersentumoren te stellen op basis van MRS en MRSI (*figuur 8*). In het kader van het Europees samenwerkingsproject INTERPRET [3] ontwikkelde men een gebruiksvriendelijk systeem voor de herkenning van hersentumoren met de bedoeling om het gebruik van MRS(I) in de klinische praktijk te vergemakkelijken.
Het ontwikkelen van een betrouwbaar diagnosesysteem



Figuur 8: MR-spectroscopisch patroon van een aantal frequent voorkomende types hersentumoren.

(*figuur 9*) vereist het gebruik van gevorderde patroonherkenningstechnieken. Deze technieken extraheren de meest discriminerende kenmerken uit de data en verbinden elk patroon met een klasse, in dit geval een tumor van een bepaald type en graad. MRSI genereert voor elk voxel een spectrum met chemische informatie over de aanwezige metabolieten. Na voorbewerking en parameterbepaling verkrijgt men een 10-tal kenmerken per voxel, overeenkomend met de metabolietconcentraties. Elk voxel in het MRSI-beeld komt overeen met een gebied uit het conventioneel MRI-beeld.

Typisch worden MRI-beelden met 4 verschillende contrasten gegenereerd. De combinatie van de MRI- en MRSI-intensiteiten levert aldus 14 kenmerken per voxel (10 afkomstig van MRSI, 4 van MRI), bruikbaar voor weefselkarakterisatie. Als dusdanig kan voor elk voxel een diagnose worden gesteld. Men kan het resultaat visualiseren door het MRSI-rooster te combineren met het conventioneel MRI-beeld. Elk voxel wordt dan gekleurd naargelang de diagnose, waarbij per graad en type van tumor een andere kleur wordt gebruikt. Het resulterende beeld (*figuur 9*) noemt men een "nosologisch" beeld [4] en kan in de toekomst van groot belang zijn voor de klinische diagnosestelling. *Tabel 1* illustreert hoe sterk de diagnose van een glioma op basis van MRI-intensiteiten kan verbeterd worden door combinatie met spectroscopische informatie [5].

Bovendien kan bijkomende informatie - zowel anatomische (bv. bloedtoevoer, vochtophoping, tumorlocatie) als klinische (bv. klachten van de patiënt, leeftijd) en zelfs genetische - de betrouwbaarheid van de diagnose en prognose verder verhogen.

Tumorweefsel is heterogeen en er bestaat een groot aantal tumortypes en stadiëringsgraden. Daarom is een Europese samenwerking, zoals eTUMOUR en BIOPATTERN, vereist om de patiëntengegevens van verschillende klinische centra te combineren en zo de variabiliteit van tumorspectra volledig te karakteriseren [6] [7]. Uitgaande van dit patiëntenbestand en de aanwending van patroonherkenningstechnieken kan men de diagnose en prognose van tumoren automatiseren via een webtoegankelijk diagnosesysteem dat bruikbaar is voor clinici.

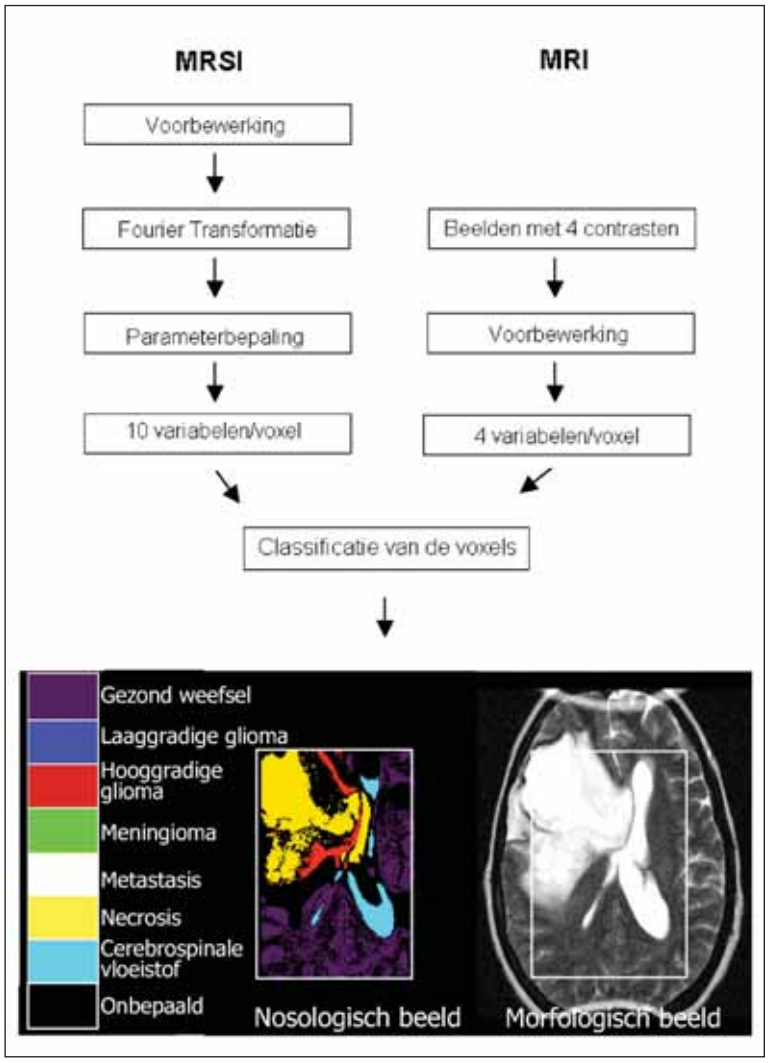
Besluit

In tegenstelling tot beeldvorming met Magnetische Resonantie (MRI) wordt Magnetische Resonantie Spectroscopie (MRS) nog niet stelselmatig in de klinische praktijk toegepast. Onderzoek is nog volop lopende naar mogelijke toepassingen en verbeteringen van de techniek. Redenen hiertoe zijn de hoge graad van vereiste expertise voor de analyse en interpretatie van de spectroscopische data en de lage ruimtelijke resolutie van de verkregen beelden.

In dit artikel toonden wij aan hoe signaalverwerking en patroonherkenning een belangrijke rol spelen in de nauwkeurige analyse van MRS-signalen en de automatisering van de diagnose van tumoren. Dit vergemakkelijkt het gebruik van MRS voor clinici. Uiterst belangrijke onderzoeksdomeinen waar MRS potentieel een grote impact kan hebben zijn hersen- en prostaattumoren, multiple sclerose, epilepsie en neurodegeneratieve processen (Alzheimer, Parkinson), psychiatrie en aangeboren metabole ziekten. MRS kan hier een rol spelen bij zowel de diagnose, de prognose als de therapiebepaling.

	MRI (%)	MRI + MRSI (%)
Correcte diagnose	69.59	88.53

Tabel 1: Resultaten van automatische stadiering van glioma's [5].



Figuur 9: Schematische voorstelling van de automatische diagnosebepaling. MRSI- en MRI-data worden eerst afzonderlijk geanalyseerd en daarna gecombineerd voor de scheiding van hersentumoren. Als resultaat verkrijgt men een nosologisch beeld [4] waarbij elke kleur een bepaald type weefsel voorstelt.

Indeling van tumoren volgens type en graad [8]

- **Stadiëringsgraad** : graad van kwaadaardigheid. Tumoren van graad I, II en tumoren van graad III en IV worden respectievelijk laaggradige en hooggradige tumoren genoemd. Laaggradige tumoren hebben een trage ontwikkeling over jaren, terwijl hooggradige tumoren zich snel ontwikkelen over enkele maanden.
- **Glioma**: hersentumor die zich ontwikkelt vanuit de gliale cellen, m.n. de cellen die de neuronen ondersteunen.
- **Meningioma**: tumor die voorkomt in de membranen die de hersenen en de wervelkolom omringen en beschermen.
- **Metastasis**: tumor die zich verspreidt van één bepaald lichaamsdeel naar een ander.

Referenties

1. L. Vanhamme et al. Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge, J. Magn. Reson. 129: 35-43, 1997
2. http://www.mrui.uab.es/mrui/mruihomepage.html
3. http://carbon.uab.es/INTERPRET/
4. F. Szabo De Edelenyi et al. A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images, Nature Medicine 6:1287-1289, 2000
5. A. Devos et al. The use of multivariate MR Imaging Intensities versus metabolic data from MR Spectroscopic Imaging for brain tumour classification, ESAT-SISTA report TR 03-181, K.U. Leuven, 2004 (submitted to J. Magn. Reson.)
6. http://www.etumour.net
7. http://www.biopattern.org/portal/
8. Wereldgezondheidsorganizatie, http://www.who.int/cancer/en/

De auteurs

Leentje VANHAMME is burgerlijk elektrotechnisch ingenieur (KUL 1994) en dr. in de toegepaste wetenschappen (KUL 1999). Binnen het departement Elektrotechniek verrichtte ze tot april 2004 onderzoek in het domein van de biomedische signaalverwerking en meer in het bijzonder de analyse van MRS-signalen. Momenteel is zij werkzaam als strategie- en managementconsultant bij het Brusselse kantoor van de Boston Consulting Group.

Andy DEVOS is licentiaat wiskunde (KUL 1999) en master in artificiële intelligentie (KUL 2000). Hij is nu werkzaam als IWT-bursaal binnen het departement Elektrotechniek van de K.U. Leuven waar hij een doctoraat voorbereidt in het domein van MRS-data-analyse met toepassingen in de herkenning van hersentumoren.

Paul VAN HECKE is dr. in de fysica (KUL 1972). Sinds 1986 is hij verbonden aan de Faculteit Geneeskunde van de K.U.Leuven waar hij verantwoordelijk is voor de Biomedische NMR-Eenheid van de Afdeling Röntgendiagnose. Zijn onderzoeksdomein is de toepassing van NMR-methoden en -technieken in de biomedische wetenschappen, met bijzondere aandacht voor het gebruik van NMR-spectroscopie in fundamenteel en klinisch onderzoek.

Sabine VAN HUFFEL is burgerlijk ingenieur computerwetenschappen (KUL 1981), postgraduaat biomedische en klinische ingenieurstechnieken (KUL 1985) en dr. in de toegepaste wetenschappen (KUL 1987). Van 1981 tot 1983 was zij als assistente verbonden aan de faculteit geneeskunde en daarna aan het departement Elektrotechniek waar zij als gewoon hoogleraar werkzaam is. Haar onderzoeksdomein is numerieke lineaire algebra, modellering met meetfouten, biomedische signaalverwerking en patroonherkenning met speciale aandacht voor MRS- en EEG-data-analyse.

Dankwoord

De auteurs danken F. Szabo De Edelenyi voor het aanleveren van figuur 9.
Dit onderzoek werd gesponsord door de EU (BIOPATTERN, eTUMOUR), FWO (G.0269.0, G.0270.02), GOA-Mefisto 666, IAP V-22, IWT (doctoraatsbeurs A. Devos).